



CARTAS CIENTÍFICAS

Elevación de los niveles de hormonas tiroideas tras administración de heparina de bajo peso molecular



Elevated thyroid hormone levels following low molecular weight heparin administration

Sra. Editora:

La elevación de los niveles séricos de hormonas tiroideas, con valor de TSH normal, en ausencia de clínica compatible con hipertiroidismo, exige considerar la posibilidad de un error o interferencia en la lectura de las pruebas de laboratorio¹. La valoración de la función tiroidea puede verse alterada, ya sea por la presencia de anticuerpos heterófilos o factor reumatoide como por el uso de distintos fármacos (tabla 1).

Se describe, a continuación, un caso de determinación artefactada de hormonas tiroideas consecuencia del uso de heparina. Se analiza, posteriormente, el mecanismo farmacológico causante de este hecho.

Varón de 8 meses de edad, con antecedente de encefalopatía epiléptica neonatal precoz secundaria a mutación en el canal de potasio KCNQ2 y retraso psicomotor grave, ingresado en el servicio de cuidados intensivos pediátricos (CIP) por irritabilidad y sospecha de sepsis. Sin antecedentes familiares de interés. En tratamiento con fenitoína, carbamacepina, vigabatrina y dieta cetogénica. La función tiroidea presentó niveles previos de T4L y TSH dentro de la normalidad. Durante su ingreso en el servicio de CIP presenta múltiples trombosis venosas profundas y superficiales en territorio de vena cava superior relacionadas con la presencia de catéter venoso central. Tras la retirada del mismo, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular (1 mg/kg cada 12 h).

A las 24 h de la primera administración de heparina, en análisis rutinario, se objetiva T4L y T3 total superiores al rango detectable con TSH normal (tabla 2). Puesto que no había clínica sugerente de hipertiroidismo, se relacionó este hecho con el empleo de heparina. Por ello, se efectuaron controles seriados que mostraron un descenso progresivo de los niveles de hormonas tiroideas, que se normalizaron a los 10 días, aún manteniendo el tratamiento con heparina. No se observaron cambios en la coagulación, y los niveles de anti-Xa (medidor de la actividad de heparina contra la actividad del factor X de coagulación) se mantuvieron en

rango adecuado. Con posterioridad, el paciente no volvió a presentar alteraciones de la función tiroidea.

La heparina, tanto en su forma fraccionada como no fraccionada, puede interferir con la interpretación de la función tiroidea, produciendo una elevación asintomática de la fracción libre de hormonas tiroideas.

Se han sugerido algunos posibles mecanismos que podrían justificar este hecho². Pese a lo especulativo de este asunto en la actualidad, dicha elevación pudiera estar causada por la liberación de la lipoproteína lipasa del endotelio vascular debido a la heparina; como consecuencia de ello, se produciría la elevación de ácidos grasos libres que inhibirían la unión de las hormonas tiroideas a sus proteínas transportadoras plasmáticas.

La posible interferencia de la heparina en los valores de hormona tiroidea ha sido descrita de forma ocasional en el paciente adulto³. En 1996 Jain y Uy⁴ publicaron 4 casos de pacientes adultos con elevación asintomática de hormonas tiroideas con tan solo 12 h de diferencia entre la administración de heparina y la toma de la muestra. En el único paciente en el que se realizó un control posterior, la función tiroidea se normalizó después de haber suspendido el fármaco.

Desde el punto de vista pediátrico solo existe un caso publicado⁵, un recién nacido prematuro de 35 semanas ingresado en el servicio de CIP, y tratado con heparina por una trombosis secundaria a una vía periférica, que presentó una elevación asintomática de hormonas tiroideas normalizadas tras retirar el tratamiento.

En nuestro caso, el paciente presentó una elevación inicial de hormonas tiroideas libres con una posterior normalización a pesar de continuar en tratamiento, algo no documentado previamente. La falta de conocimiento concreto sobre la interacción entre la dosis y administración de heparina, la liberación de ácidos grasos y su relación con los niveles de hormonas tiroideas, podrían determinar la variabilidad entre pacientes y en un mismo paciente en distintos momentos. A su vez, tanto la fenitoína como la carbamacepina podrían modificar la función tiroidea, pero esta alteración se produciría a expensas de un descenso asintomático de la fracción libre de hormonas tiroideas y no de un ascenso⁶ (tabla 2), tal como ocurre en nuestro caso.

En conclusión, es necesario reconocer a la heparina como causa de aumento facticio de hormonas tiroideas con intención de evitar tratamientos o pruebas complementarias innecesarias. La observación clínica, el control de las pruebas analíticas, y la retirada del fármaco si fuera preciso, deben ser los aspectos a tener en cuenta para orientar adecuadamente este hallazgo analítico.

Tabla 1 Fármacos que pueden alterar la función tiroidea en pacientes eutiroideos

Medicación	Metabolismo	Función tiroidea
Fenobarbital	↑ del metabolismo de T4	↓ T4 y FT4
Furosemida	↓ la unión de T4 a TBG	↓ T4 y FT4
Dopamina (> 1 µg/kg/min)	↓ secreción de TSH	↓ TSH, ↓ secreción hormonas tiroideas
Glucocorticoides (altas dosis)	↓ secreción de TSH	↓ T4, T3 y TSH
Heparina	Activa la lipoproteinlipasa ↑ concentración en plasma de AGL	Desplaza la T4 de la TBG y ↑ T4 libre
Octeótrido	↓ secreción hormonas tiroideas	Hipotiroidismo iatrogénico
Povidona yodada y otros contrastes	Bloqueo de la incorporación del yodo a la tiroglobulina y de la liberación de T4	Hipotiroidismo iatrogénico

Tabla 2 Evolución de la función tiroidea en los días siguientes a la administración de heparina

	Día +1	Día +2	Día +10
T3 (0,65-2,5 ng/ml)	> 8,19	3,06	1,07
T4L (0,61-1,5 ng/dl)	> 5,96	3,61	0,89
TSH (0,45-7 UI/ml)	1,54	2,41	3,53

- Haim A, Chanoine JP, Albersheim S, Mock T. Elevated free thyroxine levels following low molecular weight heparin in a premature neonate. *Acta Paediatr.* 2008;97:1601.
- Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA.* 1996;275:1495.

Iñigo de Noriega Echevarría^a, Alberto García-Salido^b,
M. Teresa Muñoz-Calvo^{a,c,d,*} y Jesús Argente^{a,c,d}

^a Servicios de Pediatría y Endocrinología, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

^c Departamento de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: munozmaite@yahoo.es,
maitemunozcalvo@gmail.com (M.T. Muñoz-Calvo).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.09.006>
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Bibliografía

- Dong JB. How medications affect thyroid function. *West J Med.* 2000;172:102–6.
- Jaume JC, Mendel CM, Frost PH, Greenspan FS, Laughon CW. Extremely low doses of heparin release lipase activity into the plasma and can thereby cause artifactual elevations in the serum-free thyroxine concentration as measured by equilibrium dialysis. *Thyroid.* 1996;6:79–83.
- Laji K, Rhidha B, John R, Lazarus J, Davies JS. Abnormal serum free thyroid levels due to heparin administration. *Q J Med.* 2001;94:471–3.
- Jain R, Uy HL. Increase in serum free thyroxine levels related to intravenous heparin treatment. *Ann Intern Med.* 1996;124:74–5.

Uso de rituximab para trombocitopenia refractaria en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos



Rituximab therapy for refractory thrombocytopenia in patients with antiphospholipid antibodies

Sra. Editora:

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad autoinmune definida por la coexistencia de trombosis —arteriales o venosas— o pérdidas fetales recurrentes y presencia de

anticuerpos antifosfolípidos en la circulación en 2 ocasiones separadas al menos por 12 semanas. Puede ser primario, sin asociación con otras enfermedades o secundario a procesos subyacentes, destacando el lupus eritematoso sistémico. Los anticuerpos antifosfolípidos son autoanticuerpos dirigidos contra proteínas plasmáticas con afinidad por fosfolípidos aniónicos, señalando por su relevancia clínica el anticoagulante lúpico y los anticuerpos anticardiolipina y anti-β2-glicoproteína I¹.

En 1999 se establecieron los Criterios de Sapporo para la clasificación del SAF, no siendo criterios diagnósticos. Fueron actualizados en 2006 y, aunque se ha sugerido su adaptación a la edad pediátrica suprimiendo el criterio obstétrico², dicha propuesta está pendiente de validación (tabla 1).